

MUSIKKENS INNVIRKNING PÅ HJERNEN OG HJERNEFUNKSJONER

Skrevet av Kaja Grønning, 2008

Veileder: Professor Arnstein Finset, Institutt for atferdsfag (UiO)

Innhold

Abstract	3
Innledning.....	3
Metode	4
Grunnleggende begreper innen musikk.....	5
Nevrobiologisk grunnlag for musikkopplevelse	6
Hørselsbanene fram til thalamus	6
Lydprosessering i hjernen.....	6
Koding og gjenkalling av melodier.....	7
Observerte effekter av musikk eksponering	11
Oppmerksomhetsfaktoren	11
Emosjonelle reaksjoner på musikk.....	12
Kognitive effekter av musikk	14
Effekter av musikkens temporale egenskaper	14
Musikk og motorikk.....	16
Fysiologiske effekter av musikk.....	17
Musikk og homeostatiske regulatorer	17
Betydningen av interleukin-6	18
Smerte	19
Definisjoner og nervebaner.....	19
Endeområder for tractus spinothalamicus.....	20
Andre ledningsveier for smertesignaler	20
Behandling av smertesignaler i hjernen	20
Akutt og kronisk smerte	21
Effekten av musikk på smerter.....	21
Diskusjon: Konsekvenser for fagområdet musikkterapi.....	22
Litteraturliste prosjektoppgave.....	24

Abstract

In this review I present studies concerning the processing of music in the brain. The aim of the review was to identify neurobiological mechanisms underlying music therapy effects, with special focus on music used for pain relief. One of the main challenges in the field of music therapy seems to be the lack of a common theoretical framework for the diverse music therapy working areas and practitioners. Hillecke et al thus proposed a working factor model based on five ingredients or working factors that seem to be central aspects of music therapeutic work. The five factors are *the attentiveness factor, the emotional factor, the cognitive factor, the motor behavioral factor and the interpersonal factor*. The authors suggest these five factors as a common theoretical basis for music therapy work. In addition, the literature mentions a sixth factor which might be of significant importance for future music therapy research and clinical use: the *physiological factor*. There is some evidence that music may induce physiological responses through the hypothalamic-pituitary axis. Another challenge in the field of music therapy is the specificity problem. It is difficult to tell whether an observed change is due to the music itself or to other contributory factors like the therapist-patient relationship. Many articles suggest that music can influence the neuronal plasticity of our brains in several favorable ways. With regard to music as treatment for pain, a meta-analysis revealed that the clinical significance of music is unsure. However, the possible physiological effects of music, and other possible indirect effects of music on pain processing should be investigated.

Innledning

I denne oppgaven ønsker jeg å se på det vitenskapelige grunnlaget for musikkterapi, med spesielt fokus på musikk brukt innen smertebehandling.

Musikkterapi brukes innenfor forskjellige kliniske områder, bl.a. til forbedring av kognitiv funksjon ved demens, modulering av kardiovaskulær funksjon og som supplement til medikamentell behandling innen psykiatri (1). Både arbeidsmåter og grunnlag for effekt vil derfor variere. En viktig utfordring er at ulike grupper bidrar til fagets utvikling, og at disse mangler et felles teoretisk grunnlag (1). Samtidig vil et slikt felles grunnlag nettopp kreve bidrag fra ulike fag, inkl. musikk, statistikk, fysikk, biologi, medisin, psykologi og sosiologi (2). Hillecke og medarbeidere ved University of Applied Sciences, Heidelberg, har foreslått en "arbeidsfaktormodell" som tilnærningsmåte for forskning innen musikkterapi (2). Modellen vektlegger fem viktige ingredienser innen musikkterapeutisk arbeid, og krever en systematisk kartlegging av dette. De fem ingrediensene eller faktorene er:

- 1) *Oppmerksomhetsfaktor*. Utgangspunktet for denne faktoren er at musikk tiltrekker oppmerksomheten i sterkere grad enn andre sansestimuli (2).
- 2) *Emosjonell faktor*. Hillecke og medarbeidere understreker i sin artikkel betydningen av at musikkens evne til å påvirke følelser studeres inngående, da de fleste psykologiske og mentale forstyrrelser også kan beskrives som følelsesmessige forstyrrelser.
- 3) *Kognitiv faktor*. Grunnlaget for denne faktoren er at musikk representerer nevrokognitiv kapasitet. Musikk produseres av menneskehjernen, og hjernens bearbeidelse av musikalsk materiale er kompleks (2).

- 4) *Motorisk faktor/atferdsfaktor*. Faktoren bygger på antakelsen om at musikk kan utnyttes for å etablere bevegelsesmønstre. Michael Thaut (19) poengterer at rytmisk stimulering påvirker timing i frontale deler av hjernen, noe som igjen kan utnyttes terapeutisk. Spesielt har dette blitt prøvd ut på slagpasienter og pasienter med Parkinsons sykdom (2). Et viktig teoretisk grunnlag for atferdsfaktoren er analyse av pasienter mens de selv spiller musikk (2).
- 5) *Kommunikasjonsfaktor eller interpersonell faktor*. Grunnlaget for faktoren er at musikk er en form for nonverbal kommunikasjon. Musikk er for eksempel et virkemiddel for subkulturer, politiske grupper og sportsfans, og kan på den måten sies å bygge opp under identiteten eller fellesskapsfølelsen. En tankegang innen musikkterapi er at dette også kan utnyttes ved innlæring av interpersonell kompetanse (2).

De fem faktorene foreslås som en mulig teoretisk ramme rundt videre studier innen musikkterapi. Forfatterne presiserer at modellen fokuserer på ulike terapeutiske aspekter, og at de forskjellige kliniske områdene derfor krever mer spesifikk tilnærming. Dersom faget skal kunne utnyttes maksimalt og samtidig få aksept fra et bredt klinisk miljø, må det utarbeides behandlingsmanualer som bygger på vitenskapelig evaluerte teorier (3). Hillecke og medarbeidere har laget en tabell over forskningsstrategier som er nødvendige i dette arbeidet (2). Forskningen innebærer ulike studiedesign og faggrupper (se ovenfor). I tabellen nevnes bl.a. beskrivelse av enkeltfenomener, eksperimentelle forsøk på fysiologisk effekt av musikk, beskrivelse av forløp hos enkeltpasienter og hos pasientgrupper, komparative studier og litteraturstudier. Spesielt understrekes betydningen av at det *nevrokognitive grunnlaget* for musikkterapi utforskes. Nyere billedteknikker er en viktig forutsetning for denne forskningen.

En annen utfordring for faget musikkterapi, er det såkalte spesifisitetsproblemet (2). Dette innebærer at det er vanskelig å avgjøre om effekten av terapien skyldes musikken i seg selv, eller om tilleggsfaktorer som den terapeutiske relasjonen, forventninger hos pasient og behandler, mestringsfølelse o.a. bidrar mer enn musikken. I tillegg er det ut fra billedteknikker kun mulig å se aktivering av hjernen på makroskopisk nivå, og det er vanskelig å bestemme om enkelte områder blant de aktiverte spiller en mer essensiell rolle enn de andre aktiverte (12).

I denne oppgaven ser jeg på studier som er gjort om musikkens innvirkning på hjernen, noe som også innebærer hvilke nervebaner og hjerneområder som er involvert i selve oppfattelsen av musikk. Siden jeg interesserer meg spesielt for musikkens potensial innen smertebehandling, inneholder oppgaven et eget avsnitt om smerte. Der omtales blant annet nervebaner som formidler smerte, slik at de kan sammenliknes med hjerneavsnitt som bearbeider musikk. Overlapping mellom områder som er involvert i smerteopplevelse og musikkopplevelse vil kunne tyde på at disse har innflytelse på hverandre.

Musikk har flere fordeler dersom det kan utnyttes klinisk. Det er uten kjente bivirkninger (innenfor uskadelig desibelområde), billig sammenliknet med medikamenter og lett tilgjengelig om man legger til rette for det. Musikk kan også i stor grad administreres av pasienten selv. Mange mennesker har et positivt forhold til musikk, og jeg mener at dette kan tenkes å øke placeboeffekten.

Metode

I oppgaven refererer jeg fra artikler som omhandler hjernens prosessering av musikk, og artikler som tar for seg eventuelle kroppslige konsekvenser av dette. De fem faktorene som nevnes i innledningen

har vært et utgangspunkt for utvelgelse av artikler. I tillegg har jeg som nevnt fokusert på studier som tar for seg musikk i smertebehandling. Ingen av artiklene som refereres er eldre enn fem år. Bortsett fra dette er det ikke gjort systematiske litteratursøk eller systematisk utvelgelse av artikler. Det skyldes hovedsakelig at problemstillingen er forholdsvis uspesifikk, og at det derfor har vært et stort materiale å velge i. I tillegg viste søkerresultatene at mange relevante artikler var samlet i en utgivelse¹, og denne har til en viss grad preget utvelgelsen. Kvalitativ vurdering av artiklene er heller ikke gjort. Pga manglende metodologisk systematikk er det ikke grunnlag for å trekke noen konklusjoner i oppgaven. I stedet vil jeg avslutningsvis kommentere noen resultater av de valgte studiene. Jeg vil også gjøre en egen vurdering av hvilke konsekvenser resultatene kan få for den videre satsingen innen fagområdet musikkterapi.

Grunnleggende begreper innen musikk

Lyd skapes av trykksvingninger (lydbølger) som overføres til øret gjennom luft (eller eventuelt gjennom faste eller flytende legemer) (24). Lyd deles igjen inn i *toner*, som har regelmessige svingninger, og *støy*, der svingningene er uregelmessige (24). Toner har en bestemt *tonehøyde* avhengig av antall svingninger pr. sekund (måleenhet Hertz - Hz). *Lydstyrken* bestemmes av svingningenes utslag (amplitude) og måles i decibel (dB) (4). I tillegg har lyden en bestemt klang (kvalitet), som er avhengig av såkalte overtoner (frekvenser som er lagt til lydens *grunnfrekvens* el *fundamentale tonehøyde* – “*sinustone*”) (11). Når det senere i oppgaven står om “rene” toner, menes sinustoner. Overtoner gir for eksempel stemmer og instrumenter deres karakteristiske klanger (klangen er avhengig av overtonenes antall og styrkeforhold, som avgjøres av bl.a. instrumentets konstruksjon og spillemåte) (24). Noen overtoner kalles også partialtoner eller naturtoner, og nummereres etter sitt svingningsforhold til grunnfrekvensen (for eksempel svinger 4. naturtone 4 ganger så raskt som grunntonen) (24). Ulike toneavstander (intervaller) har et ulikt opplevd spenningsforhold til hverandre. Det er slike ulike spenningsforhold som gir opphav til enten dissonante (dårlig klingende) eller konsonante (velklingende) samklanger. Foreløpig eksisterer ingen helt presis definisjon på konsonanser eller dissonanser (24), men i følge Benestads frie formulering etter Helmholtz’ teori, er intervaller som finnes i durtreklanger og molltreklanger konsonerende og øvrige intervaller dissonerende. (Vestlig musikk fra begynnelsen av 1600-tallet og til vår tid bygger hovedsakelig på skalatypene dur og moll (31), som videre gir musikken stemningsmessige særpreg (på folkemunne er durskalaen “glad” og mollskalaen “trist”). En *akkord* er en samklang av minst tre toner (31), som altså kan være konsonerende eller dissonerende ut fra hvilke intervaller den inneholder. Også spenningsforholdet mellom akkorder varierer. Allerede i senbarokken utarbeidet Rameau teorier om hvordan akkorder skulle følge etter hverandre på en logisk måte (akkordprogresjon) (32). I senere avsnitt i oppgaven vil det blant annet refereres til *uventete akkorder*, som er akkorder som bryter med ventet mønster i akkordprogresjonen. Mange komponister har benyttet seg av den overraskende effekten av uventet rekkefølge, selv om biologiske reaksjoner hos lytterne først de siste tiårene har blitt utforsket.

¹ The Neurosciences and Music II. From Perception to Performance. Edited by Giuliano Avanzini, Stefan Koelsch, Luisa Lopez, and Maria Majno. Annals of The New York Academy of Sciences. Volume 1060

Nevrobiologisk grunnlag for musikkopplevelse

Hørselsbanene fram til thalamus

Menneskeøret kan oppfatte lydbølger med frekvenser mellom 20 og 20 000 Hz. Øret har størst følsomhet for frekvenser mellom 1000 og 4000 Hz, og dette samsvarer med frekvensområdet for menneskestemmen. Fra luft kommer lydbølgene inn i øret og får trommehinnen til å vibrere med samme frekvens som lydbølgene. Vibrasjonene forplanter seg til det indre øret (sneglehuset/cochlea) via beinkjeden i mellomøret (malleus, incus og stapes), og skaper bølgebevegelse i det indre ørets væske. Bølgebevegelsene har samme frekvens som lydbølgene, og omdannes til nervesignaler vha sneglehusets hårceller (lydreseptorer). Mao omdannes mekaniske lydimpulser til elektriske hørselsimpulser som formidles videre gjennom hørselsnerven (n. cochlearis) (11). Det er også slik at ulike frekvenser gir maksimal bølgebevegelse i ulike deler av det indre øret. Dette vil igjen føre til ulik aktivisering av lydreseptorer (hårceller) avhengig av hvor i sneglehuset de er lokalisert (hårcellene har *tonotopisk lokalisasjon*). Overtonefrekvensene svinger samtidig med lydens grunnfrekvens, og vil også gi sterkere bølgebevegelser i sine tilhørende områder av sneglehuset. Overtonebevegelsene blir likevel ikke så sterke som grunnfrekvensens bevegelse, noe som altså gir mindre aktivisering av overtonenes lydreseptorer. På den måten starter "tolkningen" av lydsignaler allerede i selve hørselsorganet, både når det gjelder frekvens og klang. Fibrene fra n. cochlearis går til cochleariskjernene i den cerebellopontine vinkel. Cochleariskjernene har også deler som er tonotopisk organisert. Impulser fra cochleariskjernene ledes i *lemniscus lateralis* til motsatt sides colliculus inferior. Underveis avgis fibre til andre kjerner, bl.a. oliva superior i den forlengete marg. Fra colliculus inferior ledes hørselsimpulsene til corpus geniculatum mediale i thalamus, og derfra gjennom bakre del av capsula interna til auditiv cortex (A1- primære hørselsbark) (4). Thalamus har også direkte forbindelse til amygdala og mediale orbitofrontale cortex (10). Disse strukturene er involvert i kontroll av følelser.

Lydprosessering i hjernen

Hørselsbarken ligger i øvre del av temporallappen (gyrus temporalis superior). Gjennom hele forløpet fram til A1 er cellene tonotopisk lokalisert. I tillegg til de kryssete fibrene fra cochleariskjernene finnes det ukryssete fibre. Hørselsbanene kan også kontrolleres nedover vha efferente fibre fra A1 til corpus geniculatum mediale og til colliculus inferior, og fra colliculus inferior til kjernene nedenfor. Dessuten finnes det internevrone i hørselsbanens kjerner. Disse virker inhibitorisk og har sannsynligvis GABA og glycin som transmittorer (4). Efferent kontroll og internevrone gjør bl.a. at sentral ledning av hørselsimpulser kan hemmes (4).

Som tidligere nevnt har alle lyder med regelmessige svingninger en tonehøyde og klang som oppfattes, og disse bestemmes av grunnfrekvensen og ulike kombinasjoner av tilleggsfrekvenser. Hjernens evne til å oppfatte tonehøyde er en helt grunnleggende funksjon i hørselssystemet, fordi den gjør det mulig å oppfatte melodier og harmoni innenfor musikk, gjenkjenne stemmer og lyder i omgivelsene og lære språk (12). Studier av det nevroanatomiske grunnlaget for tonehøyde er hovedsakelig gjort på to måter (12): 1) ved atferdsekspesimenter med mennesker og dyr som har fokale hjerneslesjoner og 2) ved atferdsekspesimenter og passiv stimulering av mennesker uten hjerneslesjoner. For å få lokalisert nevroner og aksone som er involvert i frekvensoppfattelse mer presist, kan man lage selektive lesjoner i dyrehjerner vha mekaniske eller kjemiske metoder. Lesjonene kan utforskes på makro- og mikroanatomisk nivå etter avlivning av dyret. Begrepet *hørselskortex* refererer til grå substans i hjernen der nevronene responderer på hørselsstimuli og

ikke på synsstimuli, taktile stimuli og andre sansestimuli. Hoveddelen av hørselsbarken ligger i øvre del av temporallappen, innenfor og under sulcus (fissura) lateralis (sylvius). Identifisering av lokalisasjonen er basert på patoanatomiske, elektrofysiologiske og metabolske studier av mennesker og menneskenære aper (12). På bakre del av gyrus temporalis superior ligger et område som kalles gyrus transversalis (Heschl's gyrus) (12). Mesteparten av dette området inneholder nevroner og myeliniserte aksoner som bringer informasjon fra nucleus geniculatum mediale i thalamus, og kalles derfor *primær hørselsbark*. Rundt den primære hørselsbarken i Heschls gyrus ligger auditiv assosiasjonsbark, som mottar mange av aksonene fra primære hørselsbark. Assosiasjonsbarken får også aksoner fra flere thalamuskjerner, inkl. andre deler av geniculatum mediale enn der hørselsfibrene går. Synapsene fra assosiasjonsbarken danner forbindelser med andre nevroner i gyrus temporalis superior og med nevroner i temporallappen, frontallappen, parietallappen, basalgangliene og cerebellum som responderer på stimuli fra to eller flere sansekvaliteter (multimodalkorteks). Auditiv assosiasjonsbark har også forbindelser til nevroner som fyrer uten sansestimulering (supramodale korteks). Forbindelsene til supramodale og multimodale nevroner er resiprok, slik at det danner et vidt distribuert nettverk for musikkoppfattelse (12).

Grunnlaget for frekvensoppfattelse i storhjernen er ikke tilstrekkelig klarlagt. Tramo og medarbeidere (12) skriver at forsøk i det 19. og 20. århundre førte til en oppfatning om at tonotopisk organisering på kortikalt nivå ikke var nødvendig for oppfattelse av tonehøyde. I følge forfatterne har disse forsøkene blant annet en viktig metodologisk svakhet i at det er brukt Weber-fraksjoner som er flere titalls ganger normalterskelen (1 %). Med Weber-fraksjon menes den minste økningen i størrelsen til en stimulus som kan oppfattes under ideelle forhold (30). Forfatterne skriver videre at nyere eksperimenter innen musikkpersepsjon har ført til en fundamental forandring i oppfattelsen om hørselsbarkens funksjon. Et hovedpunkt i den nye oppfattelsen går på betydningen av primære hørselskorteks (A1) for nevronal frekvensselektivitet (se nedenfor). I Tramos artikkel er det blant annet referert til flere eksperimenter som har som mål å kartlegge hørselsbarkens betydning for oppfattelse av *endring* i tonehøyde. Noen eksperimenter tar også for seg endringens *retning*. Eksperimentene er utført på mennesker med uni- eller bilaterale skader (etter infarkt) i (primær) hørselsbark, og på macaque-aper der gyrus transversalis (GT) er fullstendig skadet og gyrus temporalis superior (GTS) nesten er fullstendig skadet på begge sider. Forfatterne kommenterer at det totale antall pasienter og ikke-humane primater med fokale lesjoner som involverer forskjellige sider og subdivisjoner av hørselskorteks er lite. De har likevel ut fra resultater av eksperimentene gjort følgende tentative tolkninger: 1) frekvensselektive nevroner i A1 og tiliggende områder i høyre og venstre GT og GTS spiller kritiske, additive roller for evnen til å oppfatte små endringer i tonehøyde mellom to påfølgende rene eller harmoniske toner; 2) nevroner på høyre side spiller en kritisk rolle for evnen til å oppfatte *retningen* til en frekvensendring mellom to påfølgende rene eller harmoniske toner; 3) nevroner på venstre side spiller en *additiv* rolle for evnen til å oppfatte retningen til en frekvensendring mellom to påfølgende rene eller harmoniske toner; 4) mekanismer i høyre hørselsbark som medierer oppfattelse av harmonier med eller uten grunntonen (F0) til stede kan skilles fra hverandre; 5) mekanismer i høyre hørselsbark som medierer spektral (klanglig) versus temporal (tidsmessig) bearbeidelse er forskjellige.

Koding og gjenkalling av melodier

Rauschecker skriver i sin artikkel *Neural Encoding and Retrieval of Sound Sequences* (14) at det siste tiåret har brakt betydelige fremskritt innen forståelse av hjernens bearbeidning av komplekse lyder. Han hevder at en viktig grunn til dette er anerkjennelsen av at *rene* toner kun aktiverer et fåtall

nevroner i høyere deler av hørselsbanene. Høyere hørselsbaner responderer heller på mer komplekse lyder, i følge forfatteren. Han skriver videre at det hovedsakelig er rene toner (sinustoner) som tradisjonelt har blitt brukt til å utforske hørselsfysiologi. Siden både musikk og tale består av komplekse lyder, er det grunn til å anta at høyere områder av hørselsbanene også er ansvarlige for bearbeidelsen av disse. I Rauscheckers artikkel beskrives et forsøk der fMRI brukes til å identifisere hjerneområder som aktiveres under koding og gjenfinning av melodier. Både tale og musikk består typisk av lydsekvenser, og en melodi uten akkompagnement er vanligvis en sekvens av (komplekse) toner. Den er derfor velegnet til å studere bearbeidelsen av lydsekvenser i hjernen. Rauschecker skriver at mange tidligere studier har vist sterkere aktivering i høyre hørselsbark enn i venstre, men at ulike aspekter ved musikk (som melodi og rytme) behandles ulikt i de to hjernehalvdelene. Det ble også i Rauscheckers studie vist at høyre midtfrontale korteks (BA 46) kun aktiveres av musikk som er ukjent for lytteren. Det er også i følge Rauschecker klart at tonesekvenser behandles annerledes enn akkorder i hjernen (se for øvrig nedenfor). Melodier oppfattes vanligvis som en enkelt enhet av hjernen, selv om de består av mange ulike toner. Dette innebærer at tonene som utgjør en melodi, lagres sammen og også kan gjenkalles som en enhet. En viktig illustrasjon på dette er at lyttere vil være i stand til å gjenkjenne en melodi dersom bare et utdrag fra melodien spilles for dem (14). Rauschecker viser også til erfaringen mange lyttere har gjort om at straks et cd-spor er avsluttet, dukker neste spor opp i lytterens bevissthet selv om det gjerne går flere sekunder før sporet virkelig blir avspilt. Forfatteren sier dette demonstrerer at tonesekvenser lagres og integreres over lange varigheter, og at det krever en nevralt krets der perseptuell koding og gjenkallellesmekanismer er nært forbundet. Det er foreslått at lagring av melodisekvenser av flere sekunders eller minutters varighet forutsetter evne til kjedeassosiasjoner (14).

I Rauscheckers studie ble fMRI og melodier som var kjente for forsøkspersonene brukt til å se på hjerneaktivitet under stille "foregripelse" av melodier (jf teksten ovenfor). Formålet med studien var å identifisere *koding og gjenkalling* av melodier. Forsøkene viste signifikant aktivering i følgende hjerneområder: 1) *Venstre hjernehalvdel*: anteriore prefrontalkorteks (BA 10); 2) *Høyre hjernehalvdel*: inferiore frontalkorteks (BA 47) nær frontale operculum med utvidelse mot fremre insularbark, og, som et separat aktiveringsfokus, anteriore superiore temporallapp svarende til rostrale auditive assosiasjonsbark; 3) *Bilateralt, men med størst aktivering på venstre side*: posteriore laterale cerebellum. Hos noen forsøkspersoner ble det også sett aktivering i fremre cinguli-område bilateralt. Rauschecker skriver at aktivering av venstre BA 10 er assosiert med gjenkalling av semantisk informasjon. Aktivitet i BA 47 og frontale operculum og fremre insula på høyre side er sett under synging. Den konsekvente aktiveringen av lillehjernens laterale hemisfærer forklares med lillehjernens generelle betydning for sensorisk og kognitiv prosessering, spesielt når informasjon om timing er involvert. Forfatteren skriver også at det i samsvar med tidligere studier av hørselsforestillinger ikke ble vist noen aktivering av *primære hørselsbark*.

I en separat studie utført av samme forskningsgruppe ble det hos våkne macaque-aper sett på enkeltnevrons aktivitet i hørselskortex som respons på alternerende tonesekvenser. Forskerne ønsket her å sammenlikne endring i oppfattelse med endring i nevralt aktivitet på enkeltnevrønnivå. Studien tok utgangspunkt i at lyttere som hører alternering mellom to frekvenser ("A" og "B") avhengig av frekvensforskjellen (ΔF) og alterneringstempoet vil oppfatte dette som enten én enkelt tonestrøm eller to separate strømmer. I tillegg er det vist at det tar noen sekunder før strømsegregeringen finner sted dersom den gjør det (14). Nevral aktivitet hos apene ved tonesekvenser med ulik ΔF ble målt og plottet inn sammen med grafer som viser psykometriske

funksjoner for tilsvarende ΔF målt hos menneskelige lyttere. Grafene viste godt samsvar mellom de to funksjonene. Forfatteren mener studien demonstrerer at nevrale responser i A1 kan være av vesentlig betydning for oppfattelsen av tonestrømmer. Han understreker likevel at A1 ikke nødvendigvis er avsluttende område for bearbeiding av tonestrømmer, men at en mulig organisering er at andre kortikale områder enn A1 "leser" signalene derfra og avgjør hvordan oppfattelsen blir. Et forslag er at et anterolateralt belte av nevroner er ansvarlige for tolkningen av A1-signalene. Dette beltet har vist seg å projisere til de samme områdene av fremre prefrontalkorteks og nedre frontale korteks som er involvert i koding og gjenkalling av musikksekvenser omtalt av Rauschecker.

Hjernens bearbeiding av musikk vil altså bl.a. avhenge av musikkens ulike aspekter. For eksempel har Schönwiesner og medarbeidere (13) vist at temporale (tidsmessige) og spektrale (klanglige) lyder gir ulik aktivisering i de to hjernehalvdelen. Begge hjernehalvdeler viser aktivitet i Heschls gyrus og anterolaterale planum temporale. Den asymmetriske aktiveringen ses i en del av gyrus temporalis superior lateralt for Heschls gyrus (altså i ikke-primær hørselsbark), og viser at venstre side aktiveres av temporale stimuli og høyre av spektrale. Det må nevnes at forsøket ble gjort med lydstimuli som verken var relatert til musikk eller tale, men som inneholdt akustiske karakteristikk fra begge. Hensikten var likevel å utforske det akustiske grunnlaget for hemisfærisk asymmetri i bearbeidingen av musikk og tale. Passynkova og medarbeidere (15) har i sin studie utforsket hørselsbarkens representasjon av akkorder. Spesielt ble forskjellen mellom konsonans og dissonans vektlagt. Helt fra antikken har det vært kjent at mennesket foretrekker konsonante fremfor dissonante samklanger, og dette har fått mye oppmerksomhet i musikk-literaturen (16). I Passynkovas forsøk ble forsøkspersonene presentert for både harmonisk relaterte og ikke-relaterte konsonanser og dissonanser i tillegg til individuelle toner. Akkordene og tonene ble spilt enten med jevne eller ujevne intervaller i mellom. Konsonanser ga signifikant sterkere BOLD-aktivisering i venstre bakre hørselskorteks (planum temporale/BA 22) sammenliknet med både dissonanser og individuelle toner. Forskjellen var størst mellom konsonans-aktivisering og dissonans-aktivisering, og var uavhengig av harmonisk relasjon. Forfatterne mener resultatet er en indikasjon på at venstre hemisfære har mekanismer for koding av akkordenes akustiske struktur, og at dette igjen kan forklares av temporale kodingsmekanismer².

Janata (9) deler musikken inn i tre hoveddimensjoner (tonalitet, rytme og klang) som vektlegges ulikt innen ulike kulturer. Visse asiatiske musikktradisjoner (for eksempel den japanske) har en sterk vektlegging av den klanglige eller spektrale dimensjonen. Innenfor vestlig musikktradisjon har tonalitet siden slutten av renessansen hatt sentral betydning. De fleste studier innen musikkterapi er gjort på effekten av vestlig musikk (9).

Janata skriver at det å karakterisere hvordan ulike egenskaper ved musikk distribueres i et nettverk i hjernen, er en like stor utfordring som forsøket på å presisere enkeltområdene som bearbeider musikkens spesifikke egenskaper. Han antar at oppmerksom lytting rekrutterer større områder av

² Begrepsbruken i teksten er noe tvetydig. Blant annet kommer det ikke fram verken i denne (15) eller andre omtalte artikler (for eksempel 13) om man med "temporal" mener "rytmisk" eller "melodisk". Ut fra øvrig informasjon i artiklene har jeg tolket temporal som melodisk heller enn rytmisk. Jeg ble også overrasket over forsøket som viste at akkorder aktiverer venstre hjernehalvdel i større grad enn høyre, fordi jeg inntil jeg leste artikkelen har tenkt på akkorder som et klanglig (spektralt) heller enn melodisk/temporalt fenomen. I andre artikler har jeg dessuten funnet grunn til å tolke "temporal" som rytmisk.

hjernen enn passiv lytting, og skriver at det kan argumenteres med at oppmerksomhetskrevende sansning uansett vil aktivere større deler av hjernen. Videre spør han bl.a. om aktiveringen i hjernen endres når lytteren skifter oppmerksomhetsfokus mellom ulike instrumenter, rytmer og harmonier. Han beskriver et forsøk der lytterne ble instruert til enten å fokusere på et bestemt instrument blant flere, skifte mellom instrumentene eller forsøke å huske en melodi. Noen lyttere fikk lytte til musikken som helhet uten spesielt fokus (ikke-måltrettet, men oppmerksom lytting). Både måltrettet og ikke-måltrettet lytting viste rekruttering av et hjernenettverk som strakk seg langt utenfor hørselsbarken på begge sider. Dette inkluderte parietale og ventrolaterale prefrontalkorteks, cerebellum, basalgangliene og thalamus. I tillegg ble premotoriske områder aktivert, og spesielt konsekvent var aktiveringen i presupplementær motorisk area (preSMA). Janata skriver at dette støtter andre forsøk som tyder på at premotorisk område aktiveres av perseptuelle oppgaver som har forventninger knyttet til seg. Nedre frontale sulcus viste større aktivitet i hukommelsesoppgaven, og dette forklares med områdets betydning for arbeidshukommelse og sammenlikning av ny og gammel informasjon.

I den samme artikkelen beskrives et eksperiment som har som mål å kartlegge hjernens respons på små tonale endringer og identifisere hjerneområder som følger bevegelsesmønsteret til en melodi gjennom "det tonale rom". Eksperimentet tar utgangspunkt i at forsøk med ERP (event-related brain potentials) har vist forskjeller i prosessering av forventet og uventet musikalsk forløp (9). Et forventet forløp vil for eksempel være en akkordprogresjon som følger tonale prinsipper, eller en melodi som holder seg innenfor tonearten eller parallelltonearten. Janata skriver at en av de vanligste måtene å utforske hjernens respons på musikk, har vært nettopp å måle reaksjoner på uventete tonale vendinger. Denne forskningen har vært motivert av hypotesen om at manipulering av musikalske forventninger former den emosjonelle reaksjonen på musikk. Forsøk har blant annet vist bilateral (men høyreforskjøvet) aktivering av ventrolaterale, prefrontale områder som respons på uventete musikalske vendinger (9). I disse forsøkene er det altså snakk om større avvik fra grunnleggende tonale prinsipper. Andre studier (10) vektlegger betydningen av pars opercularis i nedre frontolaterale korteks (BA 44) for bearbeiding av musikk syntaks. Også i disse studiene var aktiveringen bilateral med høyreforskjøvning. Eksperimentet som refereres i Janatas artikkel kartlegger som sagt mer subtile endringer i musikkens forløp. Det viser at rostrale mediale prefrontalkorteks (RMPFC) ser ut til å være spesielt aktivt når forsøkspersoner blir bedt om å gjøre selvhenvisende bedømmelser av en stimulus. Artikkelen refererer også til metaanalyser som tyder på at området generelt er involvert i kognitiv kontroll og evaluering av følelser. I tillegg nevnes tre sett av observasjoner som bidrar til å belyse hvordan musikk kan virke på RMPFC (9). Det første er at deler av RMPFC og områder ventralt for dette påvirkes av konsonanser og dissonanser i akkorder. Det andre er at (musikk)stimuli der minst 50 % er kjent for lytterne fra før gir økt aktivering av RMPFC når lytterne skal bedømme familiariteten til lytteeksemplene. Dessuten tyder et tredje sett av observasjoner på at RMPFC har en kombinert rolle innen musikk og autobiografisk hukommelse. Avslutningsvis i Janatas artikkel refereres det til tallrike historier om Alzheimer-pasienter som responderer svært positivt på familiær musikk fra barndommen, og som er i stand til å følge både tekst og melodi. I følge artikkelen er slike observasjoner i ferd med å vinne empirisk støtte. Et interessant poeng i den sammenheng er at rostrale og ventrale deler av mediale prefrontalkorteks er blant de siste områdene som atrofierer hos Alzheimer-pasienter (9). De nevnte observasjonene og forsøkene skaper i følge artikkelen en hypotese om at RMPFC er et område der musikk og autobiografisk hukommelse er knyttet sammen.

Observerte effekter av musikkeksponering

I følgende kapittel refererer jeg fra studier som er gjort innen fire av faktorene som Hillecke og medarbeidere nevner (oppmerksomhet, emosjoner, kognitiv- og motorisk faktor). Til slutt i kapitlet omtales studier av musikkens fysiologiske effekter.

Oppmerksomhetsfaktoren

I en artikkel av Knox og kolleger (28) fra 2003 beskrives en studie som brukte det musikkterapeutiske treningsprogrammet Musical Attention Training Program (MATP). Programmet ble utviklet av Jutai og medarbeidere, og er egentlig en tilpasset versjon av Sohlberg og Mateers Attention Process Training (APT) (28). APT er et oppmerksomhetsprogram for personer med ervervede hjerneskader. Knox og medarbeidere refererer til en artikkel som sier at hjerneskade i hvert fall påvirker følgende fire oppmerksomhetskomponenter: årvåkenhet (svekket), selektiv oppmerksomhet (svekket), respons på irrelevante stimuli (forsterkes), oppmerksomhetens spennvidde (reduseres). Jutai og kollegers tilpasning av APT er gjort slik at programmet bruker musikalske komponenter. MATP er designet for å forbedre følgende aspekter ved pasientens oppmerksomhet: utholdenhet, selektivitet, veksling mellom ulike fokus og oppmerksomhetsfordeling (for eksempel å fokusere på både melodi og rytme under lytting til musikk).

I Knox' studie ble spesielt vekslende oppmerksomhet (alternating attention training) utforsket. Dette begrunnes med flere forhold. For det første viser forskerne til nevropsykologiske studier som indikerer at evner til vekslende oppmerksomhet som måles vha en todelt (dichotic) lyttetest kan predikere læring (28). I tillegg skriver forskerne at effekten av trening på vekslende oppmerksomhet i henhold til MATP ikke var utforsket før deres studie.

Knox og kolleger brukte både en todelt lyttetest og en test for vekslende oppmerksomhet i sitt forsøk. I den todelte lyttetesten blir lytteren (forsøkspersonen) presentert for to ulike lydstimuli samtidig – en i hvert øre. Forsøkspersonene får i oppgave å gjengi hva de hører i enten høyre eller venstre øre et visst antall ganger, for deretter å skifte oppmerksomheten til det andre øret. Forskerne skriver som nevnt at prestasjoner innen lesing, skriving og staving i henhold til litteraturen er signifikant korrelert til evnen til å skifte oppmerksomhet fra det ene øret til det andre (under todelt lytting). REA (right ear advantage) betyr i følge Knox og medarbeidere at auditiv verbal informasjon som mottas gjennom høyre øre er lettere å kode og prosessere enn tilsvarende som mottas gjennom venstre øre. Dette tolkes som en indikasjon på språklig spesialisering i venstre hjernehalvdel, basert på tre antakelser ut fra tidligere forsøksresultater: 1) venstre hjernehalvdel er spesialisert for språk hos de fleste høyrehendte; 2) kontralaterale baner (eks høyre øre – venstre hemisfære) er "forslagsstiller" (ordet proponent brukes av artikkelforfatterne) over ipsilaterale bane 3) venstre hemisfære har selektiv oppmerksomhet for informasjon som kommer fra høyre øre.

I forsøket brukte Knox og kolleger en såkalt DAD (directed attention dichotic paradigm) for å teste oppmerksomhetsskift ved todelt lytting. Resultatene ble registrert umiddelbart før og etter hver oppmerksomhetstrening i MATP-programmet, og skåren ble brukt som mål på effekten av MATP-treningen. Personen som ble testet var en 18 år gammel gutt med hodeskade etter en motorsykkelulykke. Etter ulykken lå han 14 dager i koma. Ved oppvåkning hadde han retrograd amnesi for de siste to timene før ulykkestidspunktet. Han fikk også posttraumatisk amnesi for de første 30 dagene etter ulykken. Nevropsykologisk vurdering avdekket svekkelse i venstre frontale og parietale funksjoner, og langsom informasjonsbearbeidelse forenlig med diffus aksonal skade.

Hørselstestene etter skaden var normale på begge sider. Pasienten var høyrehendt og hadde skoleprestasjoner på gjennomsnittlig eller litt over gjennomsnittlig nivå før skaden. Han hadde blant annet drevet med musikk og basket på fritiden. Rehabiliteringsperioden startet åtte uker etter ulykken, og pasienten deltok også i APT-programmet og annen musikkterapi under forsøksperioden med MATP. APT-terapeuten rapporterte gode resultater innen utholdt og selektiv oppmerksomhet, men at pasienten var lett distraherbar og oftere gjorde feil innen vekslende oppmerksomhet. Pasienten hadde til sammen ti uker med MATP, og vekslende oppmerksomhet ble kun trent på i de siste fire ukene (de første seks ukene deltok han i sustained and selective attention training). MATP-oppgaven innen vekslende oppmerksomhet besto i å gjenkjenne bestemte melodisekvenser eller rytmer innenfor hhv melodilinjer eller rytmiske groover fra forskjellige sjangre. Oppmerksomhetsvekslingen oppsto gjennom at musikken stadig vekslet mellom melodi og rytme, og pasienten måtte derfor skifte fokus avhengig av lydeksempelen. Forskerne skriver at pasientens evne til vekslende oppmerksomhet viste seg å være innenfor normalområdet allerede før behandlingen.

Resultatene etter forsøksperioden viste at pasienten hadde økt evne til å skifte oppmerksomhet mellom oppgaver som involverte endret hemisfærisk aktivering. Dette er i følge forfatterne verdt å merke seg fordi evner til vekslende oppmerksomhet (som nevnt tidligere) har sammenheng med læring og akademiske oppnåelser. De mener resultatene av studien tyder på at MATP-programmet kan bedre deltakerens oppmerksomhetsprosessering selv om deltakeren på forhånd ikke hadde atypiske evner til vekslende oppmerksomhet. Forskerne foreslår to forklaringer på den observerte effekten hos forsøkspersonen. Den ene er at musikalsk oppmerksomhetsveksling fasiliteterer raske oppmerksomhetsskift mellom to informasjonskanaler. Den andre forklaringen viser til litteratur som sier at høyre hjernehalvdel er av viktig betydning for bilateral "vekkelse" og for opprettholdelse av "vekket" tilstand. Til slutt i artikkelen påpeker Knox og medarbeidere at virkningen av samtidig terapi kan ha påvirket resultatene av MATP-treningen. De hevder likevel at deres resultater til en viss grad kan tolkes uavhengig av ukontrollerbare variabler. Dette begrunnes med at pasientens skåre i den todelte lyttetesten ble omgjort til såkalt lambda laterality index, som sammenlikner sannsynligheten for korrekt gjenkalling fra høyre øre med sannsynligheten for korrekt gjenkalling fra venstre øre. I følge forfatterne er lambda-skåren tilpasset pasientens globale prestasjonsforbedring. Indeksen tar også riktig gjenkalling fra feil øre med i beregningen. I tillegg påpeker forfatterne at skåre ble registrert rett før og etter hver musikkseksjon (jf ovenfor), og at de dermed viste den umiddelbare effekten av musikkprogrammet.

Emosjonelle reaksjoner på musikk

Musikkopplevelse er nært knyttet opp mot følelsesmessige reaksjoner. Hvilke egenskaper ved musikken som fremkaller følelser er lite klarlagt (5), men studier tyder på at følelsesmessige reaksjoner på musikk påvirkes av flere forhold. *Hukommelse og tidligere eksponering* ser ut til å være av vesentlig betydning for musikkopplevelse, spesielt når det gjelder musikalsk preferanse (5). Samtidig har forsøk utført av Grewe og medarbeidere (6) vist at bestemte trekk ved musikken, for eksempel visse harmoniske sekvenser, har spesielt lett for å trigge følelsesmessige reaksjoner hos lytterne. I tillegg har Bigand og medarbeidere (7) gjort eksperimenter som viser at evnen til å avgjøre den følelsesmessige karakteren til utdrag fra musikkstykker er overraskende universell og uavhengig av musikalsk bakgrunn. Peretz og Sloboda skriver i sin introduksjonsartikkel (5) at musikkens virkning på limbiske strukturer³ er et viktig poeng fordi limbiske strukturer ble utviklet tidlig i

³ Limbiske strukturer omfatter gyrus cinguli, hippocampusformasjonen, septumkjernene og amygdala (4).

menneskehjernens evolusjon. Musikk har sånn sett en liknende effekt som mer primitive stimuli, for eksempel situasjoner som oppfattes som spesielt behagelige eller farefulle. På den annen side poengterer Peretz og Sloboda at mange følelsesmessige reaksjoner på musikk påvirkes av situasjonen de opptrer i. Koelsch (8) sier at musikk har tre fordeler som gjør at den i økende grad brukes til studier av menneskets følelser:

- 1) Musikk er i stand til å vekke forholdsvis sterke følelser
- 2) Disse følelsene kan vanligvis fremkalles med god overensstemmelse mellom individer
- 3) Musikk kan vekke både behagelige og ubehagelige følelser (andre stimuli som brukes til studier av følelser, for eksempel bilder, har vanskeligere for å fremkalle sterkt behagelige følelser)

Videre skriver han at bildestudier som utforsker musikk og følelser hovedsakelig viser at limbiske og paralimbiske strukturer er involvert i emosjonell bearbeiding av musikk. Spesielt nevnes amygdala, hippocampus, gyrus parahippocampalis, insula, temporalpolene, ventrale striatum, orbitofrontale korteks og gyrus cinguli, med ulik aktivering avhengig av stimulus. Strukturene har i følge forfatteren tidligere blitt knyttet til følelser, men enkeltstrukturenes funksjonelle betydning skal ennå ikke være kjent. Mer spesifikt skilles det mellom aktivering som følge av behagelige (konsonante) eller ubehagelige (dissonante) musikkseksempler. I en studie førte ubehagelige musikkseksempler til økte BOLD (blood oxygen level-dependent) – signaler i amygdala, hippocampus, gyrus parahippocampalis og tinningpolene. Tilsvarende ble BOLD-signaler i de samme områdene svekket da forsøkspersonene fikk høre behagelig musikk. I tillegg ble det for behagelig musikk observert økning i BOLD-signaler i ventrale striatum og insula. En annen studie (5) målte PET-aktivering (positronemisjonstomografi) hos forsøkspersoner presentert for behagelig, men ukjent musikk. Målingene viste aktivering i limbiske og paralimbiske strukturer, inkl. gyrus cinguli, fremre insula, bakre hippocampus og et område i ventrale striatum som kunne være nucleus accumbens. Nucleus accumbens er også vist å være knyttet til følelser (4). I en PET-studie som målte endringer i regional cerebral blood flow (rCBF) i forbindelse med "frysninger" hos lyttere som hørte på sin favorittmusikk (5), ble det vist korrelasjon mellom frysninger og økning i rCBF i områder som antas å være involvert i belønning og emosjon. Disse områdene inkluderte insula, orbitofrontalkorteks, ventrale mediale prefrontalkorteks og ventrale striatum. Studien viste også korrelasjon mellom frysninger og minsket blodstrøm gjennom amygdala og hippocampus. En studie gjort på pasienter som har fått fjernet temporallappen (inkl. amygdala) støtter observasjoner som tyder på at amygdala er involvert i emosjonell bearbeidelse av musikk (5). Pasientene i studien viste svekket evne til å gjenkjenne fryktsom musikk. Koelsch nevner også et annet forsøk (jf ovenfor) som viser involvering av ventrale striatum (nucleus accumbens) i bearbeidelsen av normal (regelmessig) musikk.

Brudd med musikalske forventninger regnes som et viktig aspekt med hensyn til emosjonelle reaksjoner på musikk (5). Musikalske forventninger er nært knyttet til musikkens struktur, og Koelsch refererer til et forsøk som viste at spesifikke musikalske strukturer ledet til spesifikke psykofysiologiske reaksjoner. Koelsch skriver om nyere funksjonelle bildeeksperiment der forsøkspersonene fikk høre akkordsekvenser med enten strukturelt forventete eller uventete hendelser. Forsøkene viste aktivering av orbitale frontolaterale korteks (OFLC – laterale orbitale gyrus i BA 11) som respons på uventete akkorder. I tillegg vistes aktivering i nedre frontalgyrus (BA 47). Forfatteren påpeker at dette er paralimbiske strukturer som spiller en viktig rolle for bearbeiding av følelser, og presiserer at OFLC regnes å være involvert i evalueringen av den følelsesmessige

betydningen til en sansestimulus. Resultatene har blitt bekreftet av en fMRI-studie av Tillmann og medarbeidere (5) som viser aktivisering av OFLC hos personer når de hører harmonisk uventete hendelser i en akkordrekke. Det er også gjort studier av fysiologiske mål (inkl. EEG, EDA (elektrodermal aktivitet) og hjerterytme) hos personer som fikk høre tre ulike versjoner av samme Bach-koral – en med komponistens slutt (en originalskrevet irregulær akkord), en med konstruert forventet (tonalt regulær) slutt og en med konstruert uventet (svært irregulær) slutt (17). EEG-målingene viste at ERP (event-related potentials) var sensitive for den harmoniske konteksten. Dette kom til syne i forskjellen mellom ERP-responsene på svært uventet og på harmonisk forventet avslutning, som viste såkalte ERAN (early right anterior negativity) over frontale områder. EDA-målingene viste også klare forskjeller mellom forventet og svært uventet slutt. Siden EDA reflekterer aktivitet i det sympatiske nervesystem, og dette er nært forbundet med emosjonelle reaksjoner, styrker forsøket teorien om at uventete harmonier påvirker emosjoner hos mennesket. I tillegg til målingene ble lytternes subjektive oppfattelse av emosjonelle reaksjoner registrert. Egenrapportene samsvarte med EEG- og EDA- resultatene.

Kognitive effekter av musikk

Gjennom de siste ti-femten årene er det gjort en rekke studier av musikk-kognisjon (18). Studiene tyder på at mennesket har flere medfødte musikalske evner. Dette inkluderer bl.a. fingradert oppfattelse av tonehøyde og rytme, preferanse for konsonanser over dissonanser og nevralt grunnlag for korrespondanse mellom lyd og bevegelse (18). Basert på aldersrelaterte endringer i hjernens plastisitet, har det vært en oppfatning om at musikalsk trening svært tidlig i livet vil få større innflytelse på hjernen enn tilsvarende trening på et senere tidspunkt (alder ikke spesifisert i artikkelen). I følge Trehub er det liten evidens for at svært tidlig musikktraining er essensielt for oppnåelse av et høyt musikalsk nivå senere. Det er likevel stor interesse for nevrale konsekvenser av tidlig musikalsk trening, og interessen gjelder ikke minst de generelle kognitive konsekvensene av musikkopplæring i barndommen (18). I tillegg til de langtidsbaserte effektene av musikalsk trening er det interessant å se på kortsiktige kognitive effekter av musikk. Trehub nevner spesielt indirekte kognitive effekter som følge av musikkens direkte emosjonelle effekter, for eksempel bedre kognitive prestasjoner hos nedstemte voksne etter musikkeksponering.

Effekter av musikkens temporale egenskaper

Thaut og medarbeidere (19) har gjennom en serie av eksperimenter begynt å utforske effekten av musikk som et hjelpemiddel for læring og hukommelse hos voksne. Bakgrunnen for studien er blant annet den observerte effekten av temporal (tidsmessig) trening i form av rytmiske hørselsstimuli på motoriske ferdigheter (19). Forfatterne skriver i sin innledning at rytmiske stimuli kan utgjøre en stabil, foregripende struktur som gjør det lettere å skape velregulerte bevegelsesmønstre. Betydningen av timing for kognisjon generelt er i følge forfatterne mindre forstått, men et lite forskningsmateriale peker mot at temporal organisering kan bedre hukommelse og læring. Som nevnt tidligere finnes det en rekke kliniske rapporter om lang "overlevelse" av musikalsk minne hos pasienter med nevrologiske hukommelsesforstyrrelser (19, 9). I tillegg finnes det i følge Thaut og medarbeidere betydelig evidens for at musikk kan øke hukommelsen for ikke-musikalsk materiale. I artikkelen foreslår de en mekanisme der musikkens temporale struktur påvirker innebygget nevral tidskoding hos læringsrelaterte celleensembler. Deres studie har som mål å kartlegge om ekstern timing i læringsstimuli, via musikk, kan modulere oscillatorisk (skiftende) synkroni i læringsrelaterte hjernenettverk.

Artikkelen rapporterer tre eksperimenter der forskerne bruker Rey's Auditory Verbal Learning Test (AVLT), som omtales som en verbal lærings- og hukommelsestest brukt innen nevropsykologisk evaluering. Testen har en standardliste på 15 ord som i studiene ble presentert for forsøkspersonene på vanlig måte eller i sunget form. Et antall læringsforsøk ble fulgt av et forsøk med umiddelbar gjenkalling og et gjenkallingsforsøk etter 20 min. EEG ble målt før og under forsøkene. Det første eksperimentet sammenlikner to grupper collegestudenter uten musikalsk bakgrunn, der altså den ene gruppen fikk presentert ordene i sangform og den andre på standardisert vis. Begge gruppene ble bedt om å gjenta ordene i taleform, og det antas at dette skapte en modalitetsinkongruens for gruppen som hørte ordene sunget. EEG-målingene sammenliknet aktiviteten hos de to gruppene under innlæring. Forsøkene viste ingen forskjell i selve læringen mellom de to gruppene, men de to læringsmåtene rekrutterte ulike oscillatoriske hjernenettverk. LRS (learning-related synchronization) i theta-, lave og høye alfabånd og gammabånd viste signifikant ulik topografisk fordeling mellom de to forsøksbetingelsene. Blant annet viste målingene sterkere bilateral aktivering for musikkgruppen. Forfatterne viser til at tidligere studier har antydnet større distribusjon av kortikale og subkortikale nettverk for musikkrelatert prosessering enn for ikke-musikalske verbale oppgaver. De mener dette er i samsvar med EEG-funnene i deres studie. Forskerne skriver også at det er mulig den økte bilaterale aktiveringen under musikalsk påvirket læring kan spille en rolle for tilgangen til kompensatoriske baner innen hukommelse hos personer med nedsatt PFC-funksjon.

I det andre eksperimentet som refereres ble det tatt utgangspunkt i samme type forsøk som ovenfor, men analysen sammenliknet EEG-målinger under første vellykkete læringsforsøk med EEG-målinger under de to gjenkallingsforsøkene. Forsøket gjorde det mulig å se om nevralt synkroniseringsmønster under læring kunne forutsi gjenkallingsresultater på en korrekt måte. Resultatene viste at bare innlæring vha musikk var assosiert med økning i nevralt synkronisering i forbindelse med umiddelbar og forsinket gjenkalling. Forskerne mener resultatene er viktige i forhold til flere aspekter ved læring og hukommelse. De skriver at nevralt synkronisering er involvert i sammenkopling av hjernenettverk som er knyttet til effektiv læring og trening. Hjernens plastisitet som er assosiert med atferdslæring (behavioral learning) er altså kritisk avhengig av presis tidsmessig koding av nerveresponser (19). En foreslått cellulær mekanisme for nerveplastisitet og læring er langtidspotensering (LTP) av synaptisk transmisjon (19, 20). Andersen (20) skriver i sitt kompendium at intens aktivering i ett sett synapser kan styrke et annet sett synapser med mildere aktivering dersom de aktiveres samtidig. Grunnlaget for styrkingen er aktivering av både NMDA- og AMPA-kanaler (begge glutamatreseptorer) som gir lokal økning av Ca^{2+} og dermed enzymaktivering. Enzymene påvirker synapsene blant annet ved å oppregulere antall AMPA-reseptorer og å danne nye synapser (20). Thaut og medarbeidere skriver at LTP i hippocampus og neokorteks påvirkes av fasesynkronitet hos hjernenettverk. Slik jeg tolker det, betyr dette det samme som forklares hos Andersen om *samtidig* aktivering av synapser. Thaut og kolleger skriver videre at musikkens tidsmessige struktur er av vesentlig betydning for musikken som læringsstimulus, fordi det gir en statistisk høyere grad av tidsmessig sammenheng mellom aktivering av hjernenettverk. Ut fra beskrivelsene av LTP er nettopp denne tidsmessige sammenhengen essensiell. Det foreslås derfor at ekstern rytme/tidsmessig struktur er i stand til å påvirke intern rytmedannelse i hjernenettverk. Forfatterne påpeker at læringsresultatene er like hos de to forsøksgruppene, men stiller spørsmål om den høyere tidsmessige synkroniseringen under læring med musikk spiller en rolle for musikalsk langtidshukommelse, siden denne virker mer motstandsdyktig mot for eksempel demenssykdommer enn ikke-musikalsk hukommelse.

Thaut og kollegene refererer også sitt tredje forsøk, som ble gjort på 40 pasienter med multipel sklerose (MS). Forsøksbetingelsene var noe annerledes her enn for de to førstnevnte forsøkene (19), men igjen viste EEG en signifikant økning i lave alfabånd i bilaterale frontale nettverk hos sanggruppen. Dette indikerte økt nevronal synkronisering. Forfatterne kommenterer at en slik økt synkronisering er bemerkelsesverdig hos MS-pasienter med tanke på demyeliniseringen som bryter hjernenettverk og dermed forstyrrer sammenkoplingen.

Musikk og motorikk

Musikk er knyttet til bevegelse på flere måter. Det å spille et instrument krever presist koordinerte motoriske ferdigheter som fortløpende integreres med sanseinformasjon. Baumann og medarbeidere (25) ønsket å identifisere hjerneområder som var ansvarlige for denne integrasjonen. I deres forsøk deltok fjorten høyrehendte frivillige hvorav halvparten var pianostudenter ved musikkonservatoriet i Zürich og den andre halvparten uten musikalsk bakgrunn. Forskerne registrerte fMRI mens deltakerne spilte selv eller lyttet til piano. Målet var å finne områder som viste signifikant aktivering både under rent motoriske og rent sensoriske (auditive) oppgaver. Spillingen ble utført på et glassfiberpiano slik at utøveren ikke hørte sitt eget spill, og på denne måten fikk hjernen ingen auditiv tilbakemelding. Deltakere uten musikalsk opplæring ble instruert i å spille skalaer, og i enkelte forsøk ble de bedt om å gjøre tilfeldige fingerbevegelser på glassfiberinstrumentet. Musikerne spilte enten skalaer eller en Mozart-sonate i forsøkene. Under lytteforsøkene fikk deltakerne høre skalaene og Mozart-sonaten gjennom hodetelefoner. Alle forsøkene ble videre inndelt i underbetingelser som skulle kontrollere oppmerksomhetsnivået til den modaliteten (motorisk eller auditiv) som ikke var involvert i gjeldende oppgave. Resultatene viste at områder som var signifikant aktiverte både under rent motoriske og rent auditive oppgaver hovedsakelig tilhørte sekundær hørselsbark og sekundær motorisk bark. Dette inkluderte planum temporale (PT) og planum polare (PP) i hørselsbarken, supplementær motorisk area (SMA) og ventrale og dorsale del av premotorisk korteks (PMv og PMd). Alle disse strukturene viste overlapping i begge hemisfærer. Andre rekrutterte områder var i øvre parietallapp og i sekundær somatosensorisk korteks (SII) i venstre hjernehalvdel. Forfatterne påpeker at verken primær hørselsbark, primær somatosensorisk eller primær motorisk bark viste overlappende aktivering. Subkortikalt var det overlappende aktivering i nucleis lentiformis i basalgangliene og i høyre hemisfære av cerebellum. Sammenlikning av de to gruppene (pianister vs ikke-musikere) viste en generelt sterkere aktivering hos pianistene, med størst forskjell i PMd. I tillegg viste målingene at underbetingelsen der oppmerksomheten frivillig kunne rettes mot audiomotorisk kopling ga sterkest aktivering i alle integratoriske nettverk. Denne betingelsen aktiverte også inferiore frontalgyrus og nucleus lentiformis. Forfatterne konkluderer med at dataene indikerer en sammenheng mellom stimulering av ett hjerneområde og aktivering av et annet under multimodale oppgaver. De skriver også at sekundære områder i begge modaliteter ser ut til å spille en nøkkelrolle ut fra resultatene. Dette er i følge forfatterne i samsvar med resultater av andre studier som utforsker betydningen av sekundære sensoriske områder for multisensorisk integrasjon. Baumann og kollegene mener også resultatene peker i retning av en frivillig og en ufrivillig komponent i audiomotorisk informasjon. Til slutt kommenterer de at den økte aktiviteten hos musikere under lytteoppgaven (signifikant forskjell ble bare funnet ved lytting til Mozart og ikke til skalaer) tyder på at kortikal plastisitet som følge av intensiv trening spiller en rolle for transmodal aktivering og multimodal integrering.

I et annet forsøk (26) ble 58 høyrehendte ikke-musikere instruert til å spille en enkel melodi etter gehør på piano. Instruksjonen var slik at deltakerne hadde samme fingersetting (dvs samme finger på

samme tangent) i hvert forsøk. Antall minutter hver deltaker trengte for å lære stykket utenat ble registrert. I et oppfølgingsforsøk ble 36 av deltakerne randomisert til tre grupper som gjennom en uke hadde tre tilleggsinstruksjoner à 20 min. Pianolyttergruppen fikk lytte passivt til det samme stykket som de hadde lært, naturlyttegruppen lyttet til naturlyder og øvingsgruppen fikk øve mer på det innlærte stykket. Alle "lyttere" ble bedt om å ligge så stille som mulig under oppgaven, og fingeraktivitet ble registrert under lyttingen for å avdekke ev. motorisk aktivitet selv om dette ikke var ønskelig. Etter tilleggstimene ble deltakerne bl.a. testet i å spille pianostykket de hadde lært. Antall feil ble registrert og sammenliknet mellom gruppene. Pianolyttegruppen gjorde det gjennomsnittlig signifikant bedre enn naturlyttegruppen, og bare noe dårligere enn øvingsgruppen. Forfatterne mener resultatene tyder på at passiv lytting kan skape nevrale mekanismer som knytter sammen lyd og handling, og som dermed forbedrer musikalsk motorisk prestasjon.

I følge Costa-Giomi (27) er det gjort forsøk som viser at musikere gjør det bedre enn ikke-musikere i visse persepsjonsoppgaver som krever en nøyaktig og umiddelbar motorisk respons på en visuell stimulus. I sin artikkel refererer hun en studie der 117 barn fra 16 skoler ble randomisert til to grupper. Barna hadde ikke tidligere fått musikkinstruksjon, de hadde ikke piano hjemme og kom fra familier med nokså likt inntektsnivå. I den eksperimentelle gruppen fikk barna to år med ukentlige, individuelle pianotimer. De fikk også ha et akustisk piano hjemme. Antall øvetimer hjemme ble registrert og viste et gjennomsnitt på 3,5 t pr. uke. Barna i kontrollgruppen fikk ingen formell musikkundervisning. Før eksperimentet startet ble det utført standardiserte tester som målte barnas kognitive evner, akademiske oppnåelser, musikalske evner, selv vurdering og motoriske ferdigheter. Disse var jevne mellom de to gruppene ved studiens begynnelse. 51 barn i eksperimentgruppen og 39 barn i kontrollgruppen fullførte finmotoriske deler av Bruinsky-Oseretsky Motor Proficiency Test før og etter de to årene med musikkundervisning. Testen har tre undertester som måler hhv respons hastighet, visuell-motorisk kontroll og hastighet i overekstremiteter / håndferdigheter. Resultatene viste signifikant bedre finmotoriske prestasjoner i pianogruppen enn i kontrollgruppen etter to år. Den signifikante forskjellen var hovedsakelig forårsaket av undertesten som målte barnas respons hastighet. De andre to undertestene var upåvirket av pianotimene. Forfatteren konkluderer med at det å spille et instrument muligens kan forbedre utøverens nøyaktighet og hastighet når det gjelder å motta en stimulus og respondere på det. Forbedringen antas å skyldes utøverens tallrike anledninger til å vurdere, forfine og time motoriske responser på spesifikke stimuli gjennom øving på instrumentet.

Fysiologiske effekter av musikk

Musikk og homeostatiske regulatorer

Observasjoner har vist at musikk påvirker blodtrykk, hjerterytme, respirasjon, angst og depresjon, men det fysiologiske grunnlaget for disse effektene er ikke klarlagt (21). I tillegg har funksjonelle studier vist at musikk modulerer aktiviteten i mesolimbiske strukturer som er involvert i belønning, bl.a. nucleus accumbens, ventrale tegmentale area (VTA), insula og hypothalamus (21). Dette var utgangspunktet for Angelucci og medarbeidere sin studie. Studien hadde som mål å utforske effekten av musikk på hypothalamiske nivåer av BDNF (brain-derived neurotrophic factor) og NGF (nerve growth factor) hos mus. Hypothalamus regulerer kroppens homeostase gjennom påvirkning av det neuroendokrine system og immunsystemet. Dette skjer via frigjøring av bl.a. hormoner, neurotransmittere og cytokiner. I henhold til artikkelen av Angelucci og medarbeidere er det gjort studier som tyder på at hypothalamus er involvert i patofysiologien ved angst og depresjon, der

deregulering av HPA-aksen (hypothalamus-pituitary-adrenal axis) er observert (21). Forfatterne skriver videre at BDNF har vist å kunne regulere glukose- og energimetabolisme gjennom direkte virkning på hypothalamus. BDNF tilhører en proteinklasse som produseres i det perifere og sentrale nervesystem og er involvert i nevroners vekst, overlevelse og funksjon. Proteinet har også vist å modifisere HPA-aksen hos rotter, og oppregulering av BDNF som respons på antidepressive legemidler beskytter nevroner fra skadelige effekter av stress. Nedregulering av BDNF skal være assosiert med depresjon og endring i HPA-aksen (21). NGF er den best studerte av nevrotrofinene (22). NGF antas bl.a. å øke veksten til autonome postganglionære celler og celler i dorsalrotsgangliene i tillegg til celler i selve SNS (22). Hos rotter er det vist at NGF beskytter nerver i hypothalamus som uttrykker vasopressin (antidiuretisk hormon/ADH) og vasoaktivt intestinalt polypeptid mot aldring (21). Hovedrollen til ADH er å regulere kroppsvæskenes osmolalitet gjennom å hindre utskillelse av vann (22). Økte NGF-nivåer er observert under stressende forhold både hos mennesker og laboratoriedyr (21).

I studien til Angelucci og kolleger ble 20 voksne mus inndelt i to grupper. Musene i den ene gruppen ble eksponert for musikk i seks timer hvert døgn (tilpasset musenes døgnrytme) i 21 dager. Musikken var av en type som forfatterne kaller New Age, og inkluderte bl.a. den irske artisten Enya. Det nevnes også i artikkelen at musikken var harmonisk, men tonalitetsprinsipper spesifiseres ikke nærmere. Kontrollmusene hadde tilsvarende omgivelser som forsøksmusene bortsett fra at det ikke ble spilt musikk for dem. Etter 21 dager ble musene avlivet og hypothalamus dissekert ut. Det vises til referanseartikkel (21) for detaljer om hvordan nevrotrofinnivået ble målt. Analyser av data viste ingen vektforskjell mellom musene i de to gruppene. Dataene viste signifikant økning i BDNF-produksjon og signifikant nedgang i NGF-nivåer hos musene som var eksponert for musikk sammenliknet med kontrollgruppen. I følge forskerne representerer deres studie den første evidens for at musikk er assosiert med endring av nevrotrofinnivåer i thalamus. De skriver at endret nevrotrofinnivå i andre hjerneområder var rapportert før deres forsøk. For eksempel har en studie vist at musikk eksponering i fosterlivet gir økt neurogenese av hippocampus hos rotter. De konkluderer med at observasjonen åpner muligheten for at musikk påvirker aktiviteten i HPA-aksen gjennom endringen av nevrotrofinnivåer.

Betydningen av interleukin-6

Conrad og medarbeidere (29) ønsket å identifisere fysiologiske mekanismer for musikkindusert avslapning. De randomiserte ti kritisk syke pasienter i tidlig postoperativ fase (dagen etter kirurgi) med følgende inklusjonskriterier: pasientene måtte være intubert for mekanisk ventilering og måtte være sedert med propofol (korttidsvirkende) i sammenliknbare doser. Pasientene ble inndelt i en musikkgruppe og en kontrollgruppe. Personalet ble blindet på den måten at begge pasientgruppene fikk på seg hodetelefoner selv om det bare ble spilt musikk hos den ene gruppen. Klokka ni om morgenen første postoperative dag ble propofolsederingen avsluttet hos alle. Personalet vurderte pasientenes sedasjonsgrad vha en standardisert skala (Ramsay sedation scale). Etter dette fikk musikkgruppen høre langsomme pianosonater av Mozart. Sonatene var spesielt utvalgt på grunnlag av avslappende kompositoriske elementer. Musikken ble spilt i en time før personalet graderte pasientene på Ramsays sedasjonsskala på nytt. Deretter fikk begge pasientgrupper igjen rutinemessig medikamentell sedasjon. Puls, blodtrykk og EEG ble målt hos alle pasienter under hele studien. Før og etter musikkintervensjonen ble det tatt blodprøver som målte følgende konsentrasjoner: dehydroepiandrosteron (DHEAS), veksthormon (GH), adrenalin, noradrenalin, ACTH, kortisol, IL-6, prolaktin og prolaktinmonomer.

Resultatene viste signifikant reduksjon i behov for sedativa og signifikant lavere blodtrykk hos musikkgruppen sammenliknet med kontrollgruppen. I blodprøvene ble det påvist signifikante forskjeller mellom nivåer av DHEAS (signifikant økning hos kontrollpersoner, uforandret nivå i musikkgruppen), veksthormon (uforandret hos kontrollpasienter, signifikant økt i musikkgruppen), IL-6 (uforandret i kontrollgruppen, signifikant reduksjon etter musikkterapi) og adrenalin (uforandret hos kontroller, signifikant reduksjon i musikkgruppen). Ingen signifikante forskjeller ble funnet for nivåene av prolaktin, prolaktinmonomer, noradrenalin, ACTH eller kortisol. Musikk ga heller ingen målbare endringer i EEG-signaler.

Forfatterne konkluderer med at anvendelsen av visse typer musikk på kritisk syke, intuberte pasienter gir målbare avslappende reaksjoner. De skriver at deres funn av signifikant reduksjon i DHEAS-, adrenalin- og IL-6-nivåer er i samsvar med tidligere studier. Videre foreslår de en modell med utgangspunkt i kombinasjonen av disse reduksjonene og den påviste økningen i veksthormon hos musikkgruppen. I modellen virker veksthormon hemmende på mononukleære blodcellers frigjøring av IL-6. Dette begrunnes med at studier har vist en invers korrelering mellom nivåer av GH releasing factor og IL-6-sekresjon fra de mononukleære cellene. Forskerne skriver at IL-6 er en potent aktivator av adrenokortikal og sympatoadrenal akse, og en hemming av IL-6 skal altså gi lavere nivåer av kortisol og adrenalin. Musikkens manglende innvirkning på den adrenokortikale aksen i denne studien kan i følge forfatterne trolig forklares med at pasientene var svært alvorlig syke, og at adrenokortikal insuffisiens kan forekomme ved slike tilstander. De viser til andre studier der musikk eksponering har ført til signifikant redusert aktivitet i den adrenokortikale akse. Forfatterne skriver også at økt frigjøring av veksthormon kanskje kan være av betydning for musikkens sekundære sedative virkning. De mener mekanismen kan være en indirekte virkning på det sympatiske nervesystemet via demping av uspesifikke inflammatoriske reaksjoner. Når det gjelder den signifikante forskjellen i blodtrykk mellom de to gruppene, mener forfatterne at også dette har sammenheng med IL-6-frigjøring. De refererer til dyreforsøk som har demonstrert at IL-6 bidrar til å øke blodtrykket som respons på akutt psykososialt stress.

Smerte⁴

Definisjoner og nervebaner

Smerte: *En ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse, som opptrer i sammenheng med vevsskade eller truende vevsskade, eller blir beskrevet som om den skyldtes vevsskade (4).* Smerte er altså en subjektiv opplevelse. Det er likevel slik at smerte knyttes til aktivisering av bestemte reseptorer (*nosiseptorer*) i hud, ledd, muskler og innvollsorganer. *Nosiseptor* defineres som *reseptor som aktiveres av stimuli som gir vevsødeleggelse, eller vil gi vevsødeleggelse hvis stimuli fortsetter (4).* Nosiseptorene sender signaler videre i umyeliniserte eller tynne myeliniserte fibre (aksoner) som er del av nervebanen *tractus spinothalamicus*. Fibrene har sine cellekropper i spinalganglier like utenfor ryggmargen. Fra cellekroppene i spinalgangliene ledes signalene videre inn i bakre horn av ryggmargens grå substans, der aksonene danner synapser med nye nevroner. Nervefibrene fra disse nevronene krysser ryggmargen og går ut i den hvite substansen på motsatt side. Derfra går fibrene i den såkalte sideforstrengen og opp til thalamus (på motsatt side av kroppen fra der de kom inn).

⁴ Hovedkilde: BRODAL, PER 1990 (3. utgave 2001, 2. opplag 2003). Sentralnervesystemet. Kap. 2, 4, 6, 8

Signalene i tractus spinothalamicus sendes altså gjennom en kjede på tre nevroner før de formidles videre til hjernen og hjernens undergrupper av nevroner. Dette er en forenklet framstilling, fordi mange smertefibre fra spinalgangliene danner synapser med nevroner som ikke har direkte forbindelse til thalamus. Disse (internevroner) sender igjen fibre til spinothalamiske celler (i sideforstrengen – som altså går opp til thalamus), og til andre nevroner i ryggmargen som kan påvirke nye celler. Brodal skriver at ryggmargens bakre horn har avgjørende betydning for smerteformidling til høyere deler av sentralnervesystemet. Spesielt viktig er området i bakre horn som kalles *substantia gelatinosa*, fordi det inneholder en vesentlig del av interneuronene som mottar smertesignaler fra spinalganglieceller. Formidling av smertesignaler gjennom ryggmargen er likevel komplisert og ikke fullstendig kartlagt.

Endeområder for tractus spinothalamicus

En vesentlig del av spinothalamiske fibre (fra ryggmargens sideforstreng) ender i laterale thalamuskjerne (nucleus ventralis posterolateralis – VPL). Fibre som formidler smertesignaler fra ansiktet (via spinale trigeminuskjerne) ender i nucleus ventralis posteromedialis (VPM). En del fibre ender også i nucleus ventromedialis (VM) og i såkalte intralaminære thalamuskjerner.

Andre ledningsveier for smertesignaler

Brodal forteller at forsøk både på dyr og mennesker med overskjæring av sideforstrengen tyder på at smerteformidling ikke er fullstendig avhengig av tractus spinothalamicus. Bl.a. er det holdepunkter for at smerteimpulser fra innvollsorganer også ledes gjennom *bakstrengene* (lemniscus medialis) i ryggmargen. I tillegg inneholder ryggmargens dorsalthorn, som altså er lokalisasjon for nevroner i tractus spinothalamicus, andre nevroner enn de spinothalamiske. Mange av disse nevronene aktiveres også av signaler fra nosiseptorer, men de sender sine impulser videre til kjerner i hjernestammen som utløser ubevisste reaksjoner på smerte (spesielt endringer som medieres av det autonome nervesystemet). Nosiseptive signaler kan dessuten sendes til retikulærsubstansen i mesencephalon (eks. periakveduktale grå substans – PAG). En del av disse signalene går også via thalamus før de bearbeides videre i storhjernens.

Behandling av smertesignaler i hjernen

Brodal skriver at stimulering av nosiseptorer i dyreforsøk aktiverer både subkortikale cellegrupper og områder i hjernebarken. Blant subkortikale grupper nevnes amygdala, hypothalamus, PAG, basalgangliene og cerebellum. I selve hjernebarken har PET- og fMR-studier på mennesker vist aktivering særlig i insulaområdet og i fremre del av gyrus cinguli, selv om forsøkene viser store individuelle forskjeller. Brodal poengterer at aktivering av gyrus cinguli har sammenheng med at personen retter sin oppmerksomhet mot noe. Det primære somatosensoriske området (SI) virker mindre viktig for smerteopplevelse enn for signaler fra andre sansestimuli, men aktivering i SI ses likevel hos de fleste forsøkspersoner. Aktiveringen er da somatotopisk ordnet. I tillegg forteller Brodal at aktivering ses i premotorisk, prefrontal og bakre parietale korteks. Brodal skriver også at det er holdepunkter for at aktiveringsmønsteret er mer avhengig av *sammenheng* smertene opptrer i, enn av typen smertestimulus. En del av smertesignalene går til amygdala, der de integreres med annen sanseinformasjon. Fra amygdala går det signaler til bl.a. PAG, som f. eks. kan sette i gang moduleringsresponser (se nedenfor).

Smerteopplevelse påvirkes også av nedgående baner fra høyere deler av SNS til ryggmargens dorsalthorn. Disse banene aktiveres særlig i PAG og går via omkoplingskjerner til ryggmargen. En sentral kjerne for omkopling av slike signaler er nucleus raphe magnus (NRM) i retikulærsubstansen

(del av den forlengete marg). Fibrene fra NRM ender for en stor del i substantia gelatinosa, og dette er som tidligere nevnt et viktig område for smerteformidling i ryggmargen.

Akutt og kronisk smerte

Til tross for den klare sammenhengen mellom nosiseptoraktivitet og smerteopplevelse, kan disse være uavhengige av hverandre. En sannsynlig forklaring på dette er at hjernen i visse situasjoner kan hindre impulser fra nosiseptorene i å nå bevisstheden. Aktivitet i nosiseptorene knyttes særlig til *akutt smerte*. Nosiseptorene krever kraftig mekanisk stimulering (eller varme over ca 45°C) for å aktiveres, og kalles derfor *høyterskel* mekanoreseptorer. Slik kraftig stimulering er også det som vanligvis gir vevsødeleggelse, og smerteopplevelsen virker på den måten beskyttende. Ved kronisk smerte er det mindre samsvar mellom nosiseptoraktivering og smerteopplevelse. Dette skyldes bl.a. *hyperalgesi*, som vil si at smerteopplevelsen blir unormalt sterk ved stimulering av nosiseptorene til det smertefulle området. Hyperalgesi har også en beskyttende funksjon, ved at skadet vev berøres minst mulig slik at det kan tilheles. Årsaken til hyperalgesi er *sensibilisering*, dvs at reseptorenes følsomhet øker når stimulering vedvarer. Ved hyperalgesi sensibiliseres både perifere nosiseptorer og sensoriske nevroner i SNS. En annen grunn til endret samsvar mellom smerteopplevelse og nosiseptoraktivering ved kronisk smerte, er *allodyni*. Dette vil si at terskelen for smerteutløsning er senket. Brodal skriver i *Sentralnervesystemet* at dette kan forklares med endring i impulstrafikken, slik at tykke myeliniserte fibre i ryggmargen kan aktivere nevroner som normalt bare aktiveres av nosiseptorenes tynne fibre. I tillegg til hyperalgesi og allodyni kan man se *spredning (utstråling)* av smertene ved kroniske tilstander. Dette forklares med en sensibilisering av nabosegmentene til det segmentet i ryggmargen som mottar fibre fra det smertefulle området.

Forskjellene mellom akutte og kroniske smerter oppstår bl.a. pga plastiske endringer i sentralnervesystemet. Brodal definerer plastisitet som *evne til å endre sin struktur og funksjon som svar på endrete krav*. Nevropeptidet substans P, som aktiverer nevrokinin-1-reseptorer, antas å ha betydning for smerteformidling. Ved kronisk smerte gjør trolig nevrokinin-1-reseptorene NMDA-reseptorer mer følsomme for glutamat, slik at de blir hyperekseksitabile. Brodal nevner også forsøk som tyder på endringer i thalamus hos personer som utsettes for intense, vedvarende smerter. Nesten all sanseinformasjon fra lavere deler av sentralnervesystemet går via thalamus før det sendes til hjernebarken, og forandringer i thalamus får derfor en vesentlig innvirkning på sanseinntrykk.

Effekten av musikk på smerter

Cepeda og medarbeidere (23) gjennomgikk i sin litteraturstudie (publisert 2006) studier fra 1966 til 2004 av musikkens effekt på smerter. Studien inkluderte randomiserte, kontrollerte forsøk som evaluerte effekten av musikk på alle typer smerte hos barn og voksne. Forsøkene ble gruppert ut fra hva som ble evaluert (voksne, barn, akutt, kronisk, malign, fødsels-, prosedural eller eksperimentell smerte). I tillegg ble gjennomsnittlig differanse i smerteintensitetsnivå og prosentandel pasienter med minst 50 % smertelette utregnet. Opioidforbruk ble omregnet til morfinekvivalenter. Følgende mål for effektivitet ble betraktet: 1) pasientens rapporterte smerteintensitet, 2) pasientens rapporterte smertelettelse, 3) global forbedring anslått av pasienten, 4) behov for smertestillende medikamenter, 5) medikamentrelaterte bivirkninger. Studienes metodologiske kvalitet ble vurdert, og enkeltstudiers innflytelse på metaanalysen ble estimert. Etter kvalitetsvurdering og sensitivitetsanalyse ble 51 studier som involverte 1867 forsøkspersoner eksponert for musikk og 1796 kontrollpersoner inkludert.

I smerteintensitetsgruppen (31 studier) viste resultatene betydelig variasjon i effekten av musikk. Evaluering av enkeltstudiers innvirkning på resultatet avslørte at en av studiene snudde grupperesultatet av musikkbehandling fra fordelaktig til ødeleggende. Studier på barn (inkl. nyfødte) (8 stk) hadde så ulike målemetoder for smerteintensitet at det ikke var mulig å estimere et grupperesultat. Fire studier rapporterte andelen pasienter som opplevde minst 50 % smertelettelse. Grupperesultatet viste at pasienter som ble eksponert for musikk hadde 70 % større sjanse for å oppleve minst 50 % smertelettelse enn kontrollpasientene hadde. Dette tilsvarer NNT=5. I alt tretten studier målte effekt i form av opioidbehov. Fire av dem evaluerte behov i forbindelse med smertefulle prosedyrer. Disse viste noe heterogenitet. De ni andre evaluerte medikamentbehov to timer og et døgn etter kirurgisk inngrep. Pasienter eksponert for musikk trengte 1 mg (18,4 %) mindre morfin enn ueksponerte pasienter to timer etter kirurgi, og 5,7 mg (15,4 %) mindre enn de ueksponerte etter 24 timer. Fire studier evaluerte effekten av musikk ut fra medikamentrelaterte bivirkninger. Alle fire rapporterte at det ikke var funnet noen statistisk signifikant forskjell i insidensen av bivirkninger.

I diskusjonen skriver forfatterne at halvparten av studiene som målte smerteintensitet eller medikamentbehov var av dårlig kvalitet. I tillegg fantes heterogenitet uten god forklaring i smerteintensitetsstudien. Studiene som var gjort etter kirurgiske inngrep viste at musikk reduserte postoperative smerter, men reduksjonen var så liten at den kliniske betydningen er usikker. Forfatterne viser til at behandlinger som gir tilsvarende reduksjon i smerteintensitet likevel brukes klinisk (nevrolytisk plexus coeliacus-blokk nevnes som eksempel). Sammenlikning av studier der pasientene selv valgte musikk og der de ikke fikk velge viste ingen signifikant forskjell. I de fire studiene som målte smertelettelse, var tre av dem av såpass lav kvalitet at forfatterne anbefaler å være varsom med tolkningen av resultatene, selv om disse hadde et lavt NNT for effektoppnåelse. Studiene av medikamentbehov (opioider) viste altså også reduksjon av behovet hos musikkgruppen, men forfatterne har sammenliknet reduksjonene med farmakologisk behandling som også har opioidsparende effekt. Her fant de at den opioidsparende effekten av musikk var lavere enn den som oppnås ved å bruke paracetamol eller NSAIDs. Studiene som målte bivirkninger av opioider ga som nevnt resultater uten statistisk signifikans. Forfatterne skriver dessuten at andre studier som måler reduksjon i opioidinduserte bivirkninger, tyder på at opioidene må reduseres med minst 30 % før bivirkningene reduseres.

Forfatterne konkluderer med at musikk ikke bør brukes som primær metode for smertelettelse. De mener likevel at muligheten for en synergistisk effekt av musikk og andre ikke-medikamentelle terapiformer i smertebehandling kan være til stede og bør utforskes videre. I tillegg skriver de at musikkens effekt på andre tilstander enn smerte, for eksempel angst, også krever mer forskning.

Diskusjon: Konsekvenser for fagområdet musikkterapi

Som nevnt under metodeavsnittet, gir ikke det som er referert i oppgaven grunnlag for å trekke konklusjoner. I innledningen er det referert til forfattere som etterlyser en mer systematisk tilnærming til fagområdet musikkterapi. De fem faktorene *oppmerksomhet*, *emosjonell*, *kognitiv*, *motorisk*- og *interpersonell faktor* regnes som spesielt betydelige innen musikkterapeutisk arbeid, og er som sagt omtalt i en arbeidsfaktormodell av Hillecke og medarbeidere. Under arbeidet med denne oppgaven ble jeg også oppmerksom på en sjettede faktor som trolig kan ha betydning for effekten av musikkterapi, nemlig den *fysiologiske*. Her i oppgaven refereres en studie der påvirkning av

hypothalamus ser ut til å ha sentral betydning for fysiologiske effekter av musikk eksponering. Kanskje bør den "fysiologiske faktoren" inkluderes i arbeidsfaktormodellen som er foreslått som felles plattform for videre studier innen musikkterapi. Hypothalamus er koordinator av autonome, endokrine og somatisk motoriske prosesser i organismen (4). Dersom musikk virkelig har direkte innflytelse på sekresjon fra hypothalamus, kan musikken sies å representere et biologisk virkemiddel som kanskje har et uutnyttet potensial (se også nedenfor).

Litteraturstudien som gjennomgikk studier av musikk innen smertebehandling konkluderte med at den kliniske betydningen av musikk mot smerte er usikker. Med begrunnelse i et slikt resultat kan det argumenteres med at videre forskning innen musikkterapi ikke bør vektlegge virkningen av musikk på smerte. Jeg mener likevel det er flere grunner til utforske musikkens innvirkning på smerter videre, kanskje med hovedfokus på musikk til behandling av kroniske smerter. Den ene grunnen er de overlappende områdene for prosessering av musikk og smerte i hjernen. Sammenlikning av aktiveringsområder ved smertepåvirkning og musikkpåvirkning viser særlig overlapping i limbiske strukturer. Enkelte av disse strukturene (amygdala, hippocampus og gyrus parahippocampalis) aktiveres av ubehagelig musikk. Insula og gyrus cinguli aktiveres både av smerte og behagelig musikk. Mye tyder på at de overlappende områdene er knyttet til følelser generelt, og ikke spesifikt til verken smerte eller musikk. Det kan derfor tenkes at både musikk og smerte har indirekte virkninger som formidles via disse hjerneområdene. Ellers har flere studier vist at både smerte og musikk aktiverer basalgangliene og cerebellum, men nøyaktig lokalisasjon for aktivering er ikke alltid presisert i studiene. I thalamus aktiveres ulike deler av de to fenomenene, men som nevnt tidligere finnes det forsøk som tyder på at intense, vedvarende smerter kan gi endringer i thalamus som også påvirker annen sanseprosessering. Andre forsøk som nevnes i oppgaven peker i retning av at musikk kan indusere plastiske endringer i hjernen. Slike endringer vil kanskje kreve systematisk musikkpåvirkning over tid. Flere studier er nødvendig for å støtte eller svekke slike resultater, men en mulig hypotese er at musikk også kan indusere endringer i thalamus eller områder som overlapper med smerteprosessering. Dette vil eventuelt kunne være av betydning for de indirekte følgene av smertepåvirkning. Premotorisk korteks har også vist aktivering både som følge av smertestimulering og musikk, men igjen er kildene uten presis angivelse av lokalisasjon. Premotorisk korteks omtales av en forfatter () som et område som er knyttet til forventning.

En annen grunn til fortsatt forskning på musikk mot smerter er fysiologiske parametre. Smerter kan trolig påvirke det autonome nervesystemet direkte og ubevisst (jf teksten ovenfor), og studier tyder altså også på effekt av musikk på det autonome nervesystemet via hypothalamus. Også her kreves videre forskning for å kartlegge sammenhenger. Eventuelle resultater som bekrefter at musikk kan påvirke hypothalamus, gir etter min mening belegg for en hypotese om indirekte virkninger av musikk på smerter via autonom påvirkning. Dette vil kanskje i større grad gjelde for akutte smerter enn de musikkpåvirkningene som er skissert ovenfor. Dersom det gjøres studier som følger musikkterapi mot smerter over perioder på måneder til år, vil man kanskje få resultater som kan gi en sikrere bekreftelse eller avkreftelse på effekt av musikk mot smerter.

I arbeidet med oppgaven har jeg også blitt mer klar over kompleksiteten knyttet til det å høre musikk. Kompleksiteten starter (jf oppgaveteksten) allerede på prosesseringsnivå, og eksemplene i effektkapitlet gir grunn til å tro at musikk kan gi sammensatte responser. Jeg vil understreke at jeg mener alle aspekter ved musikk som er omtalt i oppgaven bør utforskes videre, og selvfølgelig også

eventuelle andre aspekter som ikke er nevnt her. Arbeidsfaktormodellen virker som et systematisk grunnlag for fremtidig forskning innen fagområdet musikkterapi.

Litteraturliste prosjektoppgave

1. LOPEZ, LUISA. Music Therapy: The Long Way to Evidence-Based Methods – Pending Issues and Perspectives. In: AVANZINI, GIULIANO, KOELSCH, STEFAN, LOPEZ, LUISA, and MAJNO, MARIA (eds): The Neurosciences and Music II. ISBN 1-57331-611-3, Annals of The New York Academy of Sciences, Volume 1060, December 2005, pp. 269-270
2. HILLECKE, THOMAS et al. Scientific Perspectives on Music Therapy. In: AVANZINI, GIULIANO, KOELSCH, STEFAN, LOPEZ, LUISA, and MAJNO, MARIA (eds): The Neurosciences and Music II. ISBN 1-57331-611-3, Annals of The New York Academy of Sciences, Volume 1060, December 2005, pp. 271-282
3. NICKEL, ANNE KATHRIN et al. Outcome Research in Music Therapy. A Step on the Long Road to an Evidence-Based Treatment. In: AVANZINI, GIULIANO, KOELSCH, STEFAN, LOPEZ, LUISA, and MAJNO, MARIA (eds): The Neurosciences and Music II. ISBN 1-57331-611-3, Annals of The New York Academy of Sciences, Volume 1060, December 2005, pp. 283-293
4. BRODAL, PER. Sentralnervesystemet. ISBN 9788251839297. Universitetsforlaget, 2001
5. PERETZ, ISABELLE and SLOBODA, JOHN. Music and the Emotional Brain. Introduction. In: AVANZINI, GIULIANO, KOELSCH, STEFAN, LOPEZ, LUISA, and MAJNO, MARIA (eds): The Neurosciences and Music II. ISBN 1-57331-611-3, Annals of The New York Academy of Sciences, Volume 1060, December 2005, pp. 409-411
6. GREWE, OLIVER et al. How Does Music Arouse “Chills”? Investigating Strong Emotions, Combining Psychological, Physiological, and Psychoacoustical Methods. In: AVANZINI, GIULIANO, KOELSCH, STEFAN, LOPEZ, LUISA, and MAJNO, MARIA (eds): The Neurosciences and Music II. ISBN 1-57331-611-3, Annals of The New York Academy of Sciences, Volume 1060, December 2005, pp. 446-449.
7. BIGAND, EMMANUEL et al. The Time Course of Emotional Responses to Music. In: AVANZINI, GIULIANO, KOELSCH, STEFAN, LOPEZ, LUISA, and MAJNO, MARIA (eds): The Neurosciences and Music II. ISBN 1-57331-611-3, Annals of The New York Academy of Sciences, Volume 1060, December 2005, pp. 429-437
8. KOELSCH, STEFAN. Investigating Emotion with Music. Neuroscientific Approaches. In: AVANZINI, GIULIANO, KOELSCH, STEFAN, LOPEZ, LUISA, and MAJNO, MARIA (eds): The Neurosciences and Music II. ISBN 1-57331-611-3, Annals of The New York Academy of Sciences, Volume 1060, December 2005, pp. 412-418
9. JANATA, PETR. Brain Networks That Track Musical Structure. In: AVANZINI, GIULIANO, KOELSCH, STEFAN, LOPEZ, LUISA, and MAJNO, MARIA (eds): The Neurosciences and Music II. ISBN 1-57331-611-3, Annals of The New York Academy of Sciences, Volume 1060, December 2005, pp. 111-124
10. KOELSCH, STEFAN og SIEBEL, WALTER: Towards a neural basis of music perception. TRENDS in Cognitive Sciences vol. 9 2005 no. 12 pp. 578-584
11. SHERWOOD, LAURALEE: Human Physiology. From Cells to Systems. ISBN 9780534395018, Cengage Learning, 2003

12. TRAMO, MARK JUDE et al. Neurophysiology and Neuroanatomy of Pitch Perception: Auditory Cortex. In: AVANZINI, GIULIANO, KOELSCH, STEFAN, LOPEZ, LUISA, and MAJNO, MARIA (eds): The Neurosciences and Music II. ISBN 1-57331-611-3, Annals of The New York Academy of Sciences Volume 1060, December 2005, pp. 148-174
13. SCHÖNWIESNER, MARC et al. Spectral and Temporal Processing in the Human Auditory Cortex – Revisited. In: AVANZINI, GIULIANO, KOELSCH, STEFAN, LOPEZ, LUISA, and MAJNO, MARIA (eds): The Neurosciences and Music II. ISBN 1-57331-611-3, Annals of The New York Academy of Sciences Volume 1060, December 2005, pp. 89-92
14. RAUSCHECKER, JOSEF P. Neural Encoding and Retrieval of Sound Sequences. In: AVANZINI, GIULIANO, KOELSCH, STEFAN, LOPEZ, LUISA, and MAJNO, MARIA (eds): The Neurosciences and Music II. ISBN 1-57331-611-3, Annals of The New York Academy of Sciences Volume 1060, December 2005, pp. 125-135
15. PASSYNKOVA, NATALIA et al. Left Auditory Cortex Specialization for Vertical Harmonic Structure of Chords. In: AVANZINI, GIULIANO, KOELSCH, STEFAN, LOPEZ, LUISA, and MAJNO, MARIA (eds): The Neurosciences and Music II. ISBN 1-57331-611-3, Annals of The New York Academy of Sciences Volume 1060, December 2005, pp. 454-456
16. McDERMOTT, JOSH et al. Probing the Evolutionary Origins of Music Perception. In: AVANZINI, GIULIANO, KOELSCH, STEFAN, LOPEZ, LUISA, and MAJNO, MARIA (eds): The Neurosciences and Music II. ISBN 1-57331-611-3, Annals of The New York Academy of Sciences Volume 1060, December 2005, pp. 6-16
17. STEINBEIS, NIKOLAUS et al. Emotional Processing of Harmonic Expectancy Violations. In: AVANZINI, GIULIANO, KOELSCH, STEFAN, LOPEZ, LUISA, and MAJNO, MARIA (eds): The Neurosciences and Music II. ISBN 1-57331-611-3, Annals of The New York Academy of Sciences Volume 1060, December 2005, pp. 457-461
18. TREHUB, SANDRA H. Developmental and Applied Perspectives on Music. In: AVANZINI, GIULIANO, KOELSCH, STEFAN, LOPEZ, LUISA, and MAJNO, MARIA (eds): The Neurosciences and Music II. ISBN 1-57331-611-3, Annals of The New York Academy of Sciences, Volume 1060, December 2005, pp. 198-201
19. THAUT, MICHAEL H. et al. Temporal Entrainment of Cognitive Functions. Musical Mnemonics Induce Brain Plasticity and Oscillatory Synchrony in Neural Networks Underlying Memory. In: AVANZINI, GIULIANO, KOELSCH, STEFAN, LOPEZ, LUISA, and MAJNO, MARIA (eds): The Neurosciences and Music II. ISBN 1-57331-611-3, Annals of The New York Academy of Sciences, Volume 1060, December 2005, pp. 243-254
20. ANDERSEN, PER: Kognitive funksjoner. Fysiologisk institutt, Universitetet i Oslo, 2005
21. ANGELUCCI, FRANCESCO et al: Music exposure differentially alters the level of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in the mouse hypothalamus. *Neuroscience Letters* 429 (2007) s. 152-155
22. BERNE, ROBERT M., LEVY, MATTHEW N., KOEPPEN, BRUCE M., STANTON, BRUCE A. *Physiology*. ISBN 9780323033909, C.V. Mosby, 2003 pp. 86 and 851
23. CEPEDA, MS., CARR, DB., LAU, J., ALVAREZ, H. Music for pain relief. *Cochrane Database of Systematic Review* 2006.
24. BENESTAD, FINN. *Musikklære*. ISBN 82-518-2126-6, TANO A/S, 1985.
25. BAUMANN, SIMON et al. A Network for Sensory-Motor Integration. What Happens in the Auditory Cortex during Piano Playing without Acoustic Feedback? In: AVANZINI, GIULIANO, KOELSCH, STEFAN, LOPEZ, LUISA, and MAJNO, MARIA (eds): The Neurosciences and Music II.

- ISBN 1-57331-611-3, Annals of The New York Academy of Sciences, Volume 1060, December 2005, pp. 186-188
26. LAHAV, AMIR et al. The Power of Listening. Auditory-Motor Interactions in Musical Training. In: AVANZINI, GIULIANO, KOELSCH, STEFAN, LOPEZ, LUISA, and MAJNO, MARIA (eds): The Neurosciences and Music II. ISBN 1-57331-611-3, Annals of The New York Academy of Sciences, Volume 1060, December 2005, pp. 189-194
 27. COSTA-GIOMI, EUGENIA. Does Music Instruction Improve Fine Motor Abilities? In: AVANZINI, GIULIANO, KOELSCH, STEFAN, LOPEZ, LUISA, and MAJNO, MARIA (eds): The Neurosciences and Music II. ISBN 1-57331-611-3, Annals of The New York Academy of Sciences, Volume 1060, December 2005, pp. 262-264
 28. KNOW, ROGER et al: Musical Attention Training Program and Alternating Attention in Brain Injury: An Initial Report. Music Therapy Perspectives 2003 21:2 pp. 99-104
 29. CONRAD, CLAUDIUS et al: Overture for growth hormone: Requiem for interleukin-6? Critical Care Medicine 35(12):2709-13 2007 Dec
 30. <http://www.encyclopedia.com/doc/1O87-Weberfraction.html>
 31. FRIIS, BØRGE. Musikkens lommeleksikon. Wilhelm Hansen, Musikforlag. København 1961
 32. JEFFS, ROGER. Satslære. ISBN 82-05-22688-1, Gyldendal Norsk Forlag A/S, 1995.